

Komnatska K.M., Chereshniuk I.L., Khodakivska O.V., Khodakivskiy O.A.

COMPARATIVE EVALUATION OF ANTI-APOPTOTIC AND ANTI-NEUROGLIOPROLIFERATIVE ACTIVITY OF MELATONIN AND CITICOLINE ON THE RETINAL CELLS UNDER CONTUSION OF THE EYE BY FLOW CYTOMETRY ANALYSIS DATA

Summary. *In article, using flow cytometry, a comparative evaluation of the effect of melatonin and citicoline on the course of apoptotic processes in rabbit's retinal cells under experimental eye contusion with fragmentary nuclear DNA was performed. At the same time, the aim was to detect their possible anti-neuroglioproliferative activity. It was established that melatonin by intravenous infusion in a therapeutically effective dose 10 mg/kg on average had a 1,55 higher anti-apoptotic effect ($p < 0,05$) than citicoline, administered in dose 250 mg/kg, calculated based on the number of cells in the retina of nuclear DNA that had signs of fragmentation. Similar treatment of rabbit's eye contusion prevented neuroglial proliferation, which was reflected in a fairly smaller number of cells whose DNA was in the replication phase, with a predominance of melatonin over citicoline by an average of 1.55 times, $p < 0.05$.*

Key words: *melatonin, citicoline, apoptosis, retinal protection, eye contusion, flow cytometry.*

Рецензент - д.мед.н., проф. Волощук Н.І.

Стаття надійшла до редакції 28.04.2017 р.

Комнацька Катерина Миколаївна - асистент кафедри очних хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ст. лаборант Навчально-науково-дослідної лабораторії з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно-активних сполук "Фармадар"; +38(098)3856273; komnatskaya1988@gmail.com

Черешнюк Ігор Леонідович - к.мед.н., с.н.с. науково-дослідного центру ВНМУ ім. М.І. Пирогова, асистент кафедри очних хвороб; +38(068)2102101; vsmulab@gmail.com

Ходаківська Ольга Віталіївна - к.фарм.н., асистент кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +380981786074

Ходаківський Олексій Анатолійович - д.мед.н., зав. Навчально-науково-дослідної лабораторії з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно-активних сполук "Фармадар", Радник Генерального директора по науці фармацевтичної фірми "Дарниця", професор кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(098)7910533; aleksey.hodakovskiy@bk.ru

© Матківська Р.М.

УДК: 611.428:57.012.4:611.344:616.5-001.17:57.085

Матківська Р.М.

Національний медичний університету імені О.О. Богомольця (бульв. Шевченка 13, м. Київ, 01601, Україна)

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ СКУПЧЕНИХ ЛІМФОЇДНИХ ВУЗЛИКІВ КЛУБОВОЇ КИШКИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОПІКОВІЙ ТРАВМІ ШКІРИ ЗА УМОВ ІНФУЗІЇ ГЕКОТОНУ

Резюме. *Методами світлової та електронної мікроскопії встановлено, що загальним проявом структурних зрушень в скупчених лімфоїдних вузликах клубової кишки (бляшках Пейера) щурів з експериментальною термічною травмою шкіри є некроз і апоптоз функціонально різних клітин, які відбуваються на тлі виразних змін гемо- та лімфомікроциркуляторного руслу.*

Нами встановлені фазні зміни скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки опечених щурів, судини якого забезпечують можливість виконання необхідної для реалізації імунної функції рециркуляції та трансмуральної міграції імунокомпетентних клітин. Визначено, що опік шкіри індукує некроз та/або апоптоз лімфоцитів, а також клітин фолікуло-асоційованого епітелію та антигенпредставляючих клітин скупчених лімфоїдних вузликів. Компенсація відзначених проявів альтерації здійснюється не тільки за рахунок захисту клітин від тих ушкоджень, які призводять до клітинної смерті, або за рахунок підвищення проліферації неушкоджених клітин (наприклад, виразного мітозу лімфоцитів в гермінативному центрі лімфоїдного вузлика), але й із залученням додаткових механізмів, які мають змінити умови і швидкість рециркуляції імунокомпетентних клітин. Одержані результати свідчать про інтегральну реакцію імунної системи на опік, яка може бути оптимізована і стабілізована за умов своєчасної і адекватної інфузійної терапії з використанням Гекотону.

Ключові слова: *опікова травма шкіри, інфузійна терапія, Гекотон, структурні зміни, скупчені лімфоїдні вузлики.*

Вступ

Термічні ураження шкіри залишаються одним з найпоширеніших видів травматичних уражень, що стало глобальною проблемою [11]. Саме тому, питання вивчення патогенезу опікової хвороби та пошуки чинників запобігання її виникнення при важких термічних опіках шкіри, є предметом інтенсивних експериментальних досліджень [1, 2, 4, 5, 6, 10]. За цих обставин особливу увагу привертають дані [7, 8] про структурні та функціональні зміни скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки (бляшок Пейера), які є визначальною скла-

довою інтестинального мукозального імунітету [9].

Метою нашої роботи є встановлення структурних відмінностей пошкодження та компенсаторно-приспосувальних змін скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щурів в різні терміни після експериментальної термічної опікової травми шкіри за умов застосування внутрішньовенної інфузії новітнього багатокомпонентного, полііонного, колоїдно-гіперосмолярного розчину Гекотон (pГ), який за даними дослідників [3] "відкриває нові можливості при проведенні реанімац-

ійних заходів у терапії невідкладних станів”.

Матеріали та методи

Експериментальне дослідження було виконане на 45 білих щурах-самцях масою 155-160г. Піддослідні тварини були розділені на три групи (по 15 тварин у кожній групі): 1 - інтактні щури; 2 - щури без опіку шкіри, яким вводили рГ; 3 - щури з опіком шкіри, яким вводили рГ.

Утримання та всі маніпуляції з тваринами проводили у повній відповідності до вимог "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), з дотриманням усіх рекомендацій "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей", положень методичних рекомендацій "Доклінічного вивчення лікарських засобів".

Опік шкіри (після відповідної премедикації) викликали шляхом прикладання до бічних поверхонь тулуба тварин чотирьох мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку), які попередньо тримали протягом шести хвилин у воді з постійною температурою 100°C. Загальна площа опіку у щурів зазначеної маси складала 21-23% при експозиції 10 сек., що є достатнім для формування опіку II-III ступеня та розвитку шокового стану середнього ступеня важкості. Динаміка показників ендогенної інтоксикації у піддослідних щурів свідчить, що здійснена за умов експерименту термічна травма шкіри викликає типovu для опікової хвороби ендогенну інтоксикацію [1].

рГ вводили внутрішньовенно протягом 5-6 хв. у дозі 10 мл/кг маси тіла. Інфузію проводили у каудальну порожнисту вену, для чого виконували її катетеризацію в асептичних умовах через стегнову вену. Катетер, встановлений у стегновій вені, підшивали під шкіру. Його просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9% розчину NaCl) після кожного введення речовин. Перше введення розчину здійснювали через 1 годину після моделювання патологічного стану, наступні інфузії виконували щоденно загалом впродовж 7 діб.

Матеріал для морфологічних досліджень обробляли за загальноприйнятими методиками. Для гістологічного дослідження зрізи тканини забарвлювали гематоксилін-еозином. Ультратонкі зрізи готували на ультрамікромомі "ЛКВ-3", і вивчали та фотографували на електронному мікроскопі ПЕМ-125К. Напівтонкі зрізи забарвлювали толуїдиновим синім та метиленовим синім-азур II.

Результати. Обговорення

Через 1 добу в скупчених лімфоїдних вузликах печених щурів, які одержали інфузію рГ, нами відзначені апоптозні та некротичні зміни поодиноких лімфоцитів. Форма ядра лімфоцитів частіше є округлою або пелюсткоподібною (за рахунок інвагінацій ядерної оболон-

ки). Відбувається зморщування ядерної оболонки лімфоцитів і агрегація хроматину, який утворює зубці вздовж ядерної оболонки та вщерть заповнює пелюсткоподібні вип'ячування ядра. Іноді біля апоптозного лімфоцита гермінативного центру лімфоїдного вузлика локалізовані лімфоцити з пошкодженою плазмолемою, для яких властивими є набряк цитоплазматичного матриксу і дезінтеграція органел. Ці зміни призводять до парціального або до тотального лізису клітин. Утворений клітинний детрит розподілявся у позаклітинному просторі і підлягав (разом із апоптозними тільцями) фагоцитозу з боку макрофагоцитів.

Через 1 добу після введення рГ відмічена гетероморфність ендотеліоцитів кровоносних мікросудин скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки печених щурів, які мали різну щільність цитоплазматичного матриксу, різну кількість та різні варіанти розподілу мікропіноцитозних міхурців. Такі зміни відбуваються на тлі загальної тенденції до утворення великих міхурців в цитоплазмі та підвищеної варіабельності конфігурації люменального та базального контурів ендотеліоцитів. Мінливість конфігурації ендотеліоцитів супроводжується наявністю ділянок різкого потоншення ендотеліального моношару та появою локальних дефектів судинної стінки (рис. 1), які уможливають просякнення вмісту просвіту мікросудин у паравазальний інтерстиційний простір.

Через 3 доби експерименту зазначені тенденції структурних змін мікросудин скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки зберігаються. В цитоплазмі ендотеліоцитів кровоносних капілярів мікропіноцитозні міхурці, зливаючись, утворюють різноманітні за формою і розмірами міхури. Джерелом останніх є також мітохондрії, які на стадії кінцевої деструкції гребенів та внутрішньої мітохондріальної перетинки перетворюються на вакуолеподібні міхури. Мінливою за структурою також є стінка навколівузликів лімфатичних капілярів; люменальний контур ендотеліоцитів у одних випадках є доволі сталим за конфігурацією, у інших - мінливим (за рахунок утворення різноманітних випинів ендотеліального моношару та утворень химерних цитоплазматичних протрузій). Просвіт багатьох навколівузликів лімфатичних капілярів у цей період спостереження наповнений лімфою та помірною кількістю різноманітних імунокомпетентних клітин, але найбільшу увагу привертає факт наявності у просвіті деяких лімфатичних капілярів лімфоцитів на різних етапах некрозного перетворення. На початкових етапах некрозу такі лімфоцити (рис. 2) мають збережене (майже повністю оголене, за відсутності великих ділянок цитоплазми) ядро (без ознак некротичної або апоптозної трансформації). Таке явище варто оцінювати як компенсаторно-приспосувальне за змістом, тому що воно свідчить про ефективне очищення (кліренс) скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки печених щурів від лімфоцитів, що перебувають на початкових етапах некрозу. Це запоби-

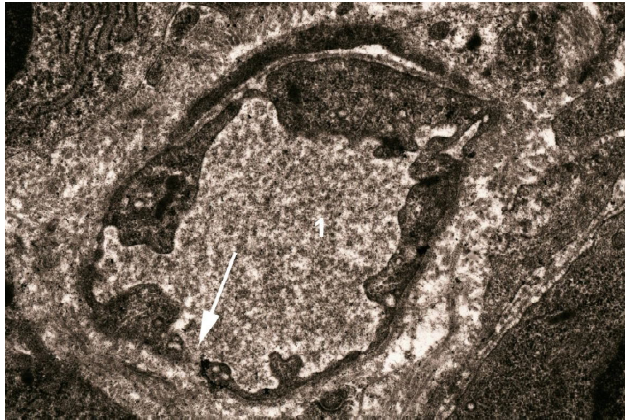


Рис. 1. Ділянкові потоншення ендотеліального моношару та поява локального дефекту (позначений стрілкою) судинної стінки кровоносного капіляра вузлика, що належить до скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щура з опіком, за умов інфузії рГ (через 1 добу експерименту). Позначення: 1 - просвіт кровоносного капіляра. $\times 10000$.

гає накопиченню клітинного детриту в скупчених лімфоїдних вузликах клубової кишки, яке (разом з накопиченнями апоптозних клітин і апоптозних тілець) має стимулювати фагоцитарну активність макрофагоцитів. Останні за цих умов мали б підлягати фагоцитарному виснаженню і наступній некротичній загибелі (що б стимулювало подальшу надмірність запальної реакції).

Через 7 діб експерименту структурна організація ендотеліального моношару стінки кровоносних капілярів скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки опечених щурів є доволі сталою, але не залежно від цього їхні паравазальні інтерстиційні простори є мінливими за розмірами і за вмістом. Іноді - паравазальний інтерстиційний простір є виразним (набряклим?); він є заповнений електроннопрозорим вмістом або дрібним гетероморфним глобулярним та фібрилярним вмістом. Судячи з усього, останній може бути композитом матеріалу біохімічно трансформованого просякнення рГ та залишків клітинного детриту. Більш мінливим є контур судинної стінки посткапілярних венул, біля якої, зазвичай, локалізовані плазмоцити. Останні мають ядро і цитоплазму різної електронної щільності (перебувають на різних етапах апоптозних перетворень?).

Через 7 діб експерименту в окремих ділянках лімфоїдних вузликів загальною об'єднуючою рисою структурних змін усіх лімфоцитів та апоптозних тілець є деструкція та вакуольна трансформація мітохондрій. В цей період в скупчених лімфоїдних вузликах можливо ідентифікувати апоптозно незмінені лімфоцити та лімфоцити на різних етапах апоптозних перетворень. В одних лімфоцитах помірно ущільнена цитоплазма містить цілком збережені органели, округле ядро з типовою концентрацією хроматину вздовж внутрішньої поверхні внутрішньої мітохондріальної перетинки. Навколядерний простір між внутрішньою та зовнішньою ядерними перетинками має вигляд порожнини вузької

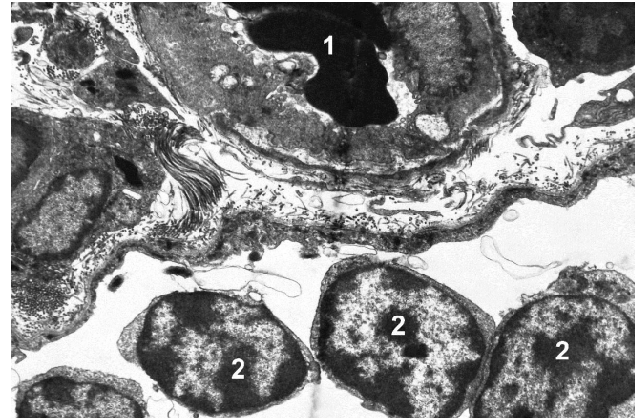


Рис. 2. Кровоносний капіляр і навколювузликівий лімфатичний капіляр скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щура з опіком, за умов інфузії рГ (через 3 доби експерименту). Позначення: 1 - еритроцит у просвіті кровоносного капіляра; 2 - лімфоцити на початкових етапах некротичних змін у просвіті лімфатичного капіляра. $\times 20000$.

цистерни, стінки якої щільно змикаються у ділянці ядерних пор. В окремих місцях навколядерний простір сполучається з просвітом розширених трубочок мінливої гранулярної ендоплазматичної сітки. В інших лімфоцитах ядро має неправильну форму, контури його виглядають звивистими. Ядерце збільшується у розмірах, його гранулярний компонент виглядає розширеним. Ядерні пори важко ідентифікувати у зв'язку з крайовою агрегацією ядерного хроматину. Трубочки гранулярної ендоплазматичної сітки втрачають зв'язок з зовнішньою ядерною перетинкою. Ядро у частини лімфоцитів сегментовано на декілька фрагментів, що містять брилки суперконденсованого хроматину. Суперконденсована нуклеоплазма цих фрагментів, зазвичай, оточена зовнішньою та внутрішньою ядерними перетинками, розділеними нешироким навколядерним простором. Тим не менше, ядерні перетинки не зливаються і не утворюють ядерних пор.

Через 14 діб експерименту у лімфоїдних вузликах опечених щурів відмічені "локуси" розширення паравазальних інтерстиційних просторів, які на світлооптичному рівні виглядають як ділянки паравазального та інтерцелюлярного набряку. Слід зауважити, що на ультраструктурному рівні можна бачити, що ці "локуси" заповнені гетероморфним вмістом. Складається враження, що основна речовина структурує "локуси" внутрішньовузликівих набряків, які втрачають можливість свого наступного збільшення і подальшого поширення ендогенних чинників клітинної деструкції (навіть за умов гіперсекреції розташованих у цих "локусах" мастоцитів). Варто зауважити, що ці мастоцити є вщерть заповненими гранулами, але завжди зберігають свою структурну цілісність (рис. 3).

Біля стінки кровоносних мікросудин (крім макрофагоцитів, мастоцитів, лімфоцитів) локалізовані також плазмоцити, але за усіх цих умов судинна стінка збері-

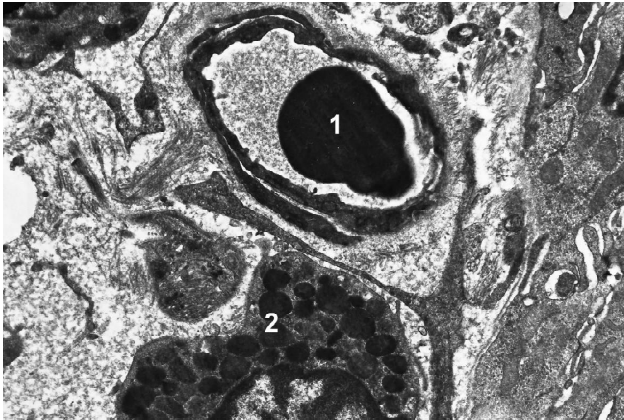


Рис. 3. Кровоносний капіляр вузлика, що належить до скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щура з опіком, за умов інфузії рГ (через 14 днів експерименту). Позначення: 1 - еритроцит у просвіті кровоносного капіляра; 2 - цитоплазма мастоцита, яка вщерть заповнена секреторними гранулами. $\times 7000$.

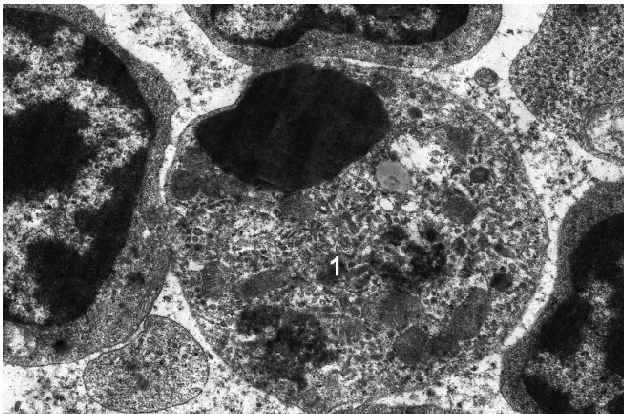


Рис. 4. Апоптотне тілець (1) вузлика, що належить до скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щура з опіком, за умов інфузії рГ (через 14 днів експерименту). $\times 35000$.

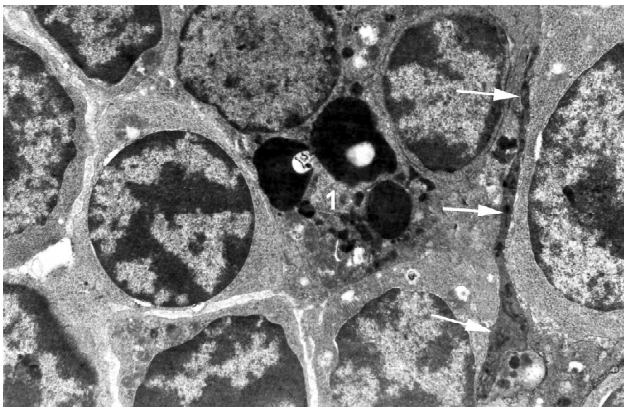


Рис. 5. Клітини вузлика, що належить до скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щура з опіком, за умов інфузії рГ (через 14 днів експерименту). Стрілками позначений ущільнений відросток суперконденсованої дендритної клітини. Позначення: 1 - цитоплазма макрофагоцита. $\times 7000$.

гає свою структурну цілісність. Це стосується також навколотовузликівих лімфатичних капілярів, які в певних

ділянках оточені щільним мереживом колагенових волокон, але мають розширені та звужені сегменти судинного просвіту (що свідчить про їхнє активне функціонування щодо спрямованого переміщення лімфи).

В лімфоїдних вузликах реєструються лімфоцити звичайної будови та лімфоцити на всіх етапах апоптозного перетворення. Багато лімфоцитів мають помірні зміни ядра, які можуть бути розцінені як ранній прояв (схильність?) до наступних апоптозних змін. Зокрема, ядро лімфоцита (у цих випадках) має вип'ячування у вигляді "зубців" і "тризубів".

Серед апоптозно незмінених та апоптозно змінених лімфоцитів локалізовані обмежені плазмолемою апоптозні тільця (рис. 4). Вони мають здебільшого овальну, іноді, неправильну форму. Розміри і склад апоптозних тілець є досить варіабельними. Деякі з них містять один (або більше) фрагмент ядра, оточений неширокою коловою смужкою цитоплазми. Інші апоптозні тільця утворені тільки фрагментами цитоплазми. Причому, відсутність або наявність фрагмента ядра не залежать від розмірів апоптозних тілець.

Зазначені зміни лімфоцитів відбуваються на тлі фагоцитарної активності макрофагоцитів та апоптозних змін дендритних клітин (рис. 5).

Через 21 добу експерименту в ендотеліоцитах деяких кровоносних капілярів скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки опечених щурів відмічена активація мікропіноцитозу. Мікропіноцитозні міхурці за цих умов схильні до асоціації та утворення гронаподібних мультивезикулярних комплексів. В інших випадках - ендотеліоцити кровоносних капілярів виявляють доволі помірні ознаки активності трансендотеліального транспорту. Загальним для стабілізації гістогематичного та гістолімфатичного бар'єрів є структурна збереженість усіх їхніх компонентів, що можна бачити на електроннограмах кровоносних капілярів та навколотовузликівих лімфатичних капілярів (рис. 6, 7).

Просвіт посткапілярних венул, зазвичай, є розширеним. Типовою є концентрація плазмочитів біля стінки венул. Деколи стінка розширених венул є настільки витонченою, що нагадує стінку прилеглого навколотовузликівого лімфатичного капіляра. Суттєвою відмінністю стінки венули від стінки лімфатичного капіляра є, однак, наявність прилеглих до ендотелію перицитів у дублікатурі основної перетинки венул.

Через 30 днів експерименту стінка кровоносних капілярів і навколотовузликівих лімфатичних капілярів скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки опечених щурів зберігає притаманну нормі стабільну структуру. Подекуди до стінки кровоносних капілярів прилягають мастоцити в стані доволі бурхливої дегрануляції, але це не викликає (за цих умов вплив продуктів секреції поодинокого мастоцита не є гранично достатнім?) відповідні структурні реакції, які б свідчили про зміни проникності судинної стінки.

Більшість імунокомпетентних клітин у просвіті на-

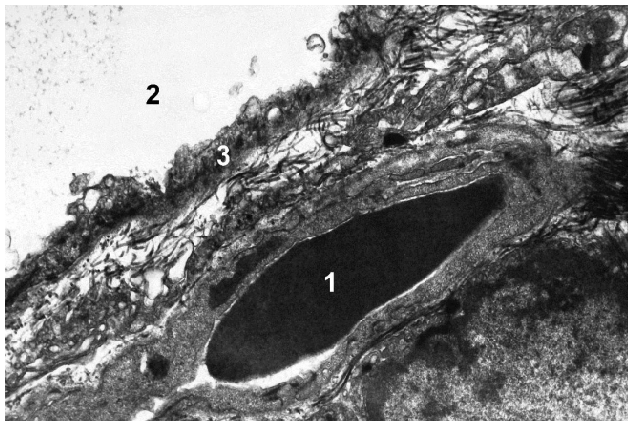


Рис. 6. Кровоносний капіляр та навколівузликівий лімфатичний капіляр скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щура з опіком, за умов інфузії рГ (через 21 добу експерименту). Позначення: 1 - еритроцит у просвіті кровоносного капіляра; 2 - просвіт лімфатичного капіляра; 3 - ендотеліоцит стінки лімфатичного капіляра. x15000.

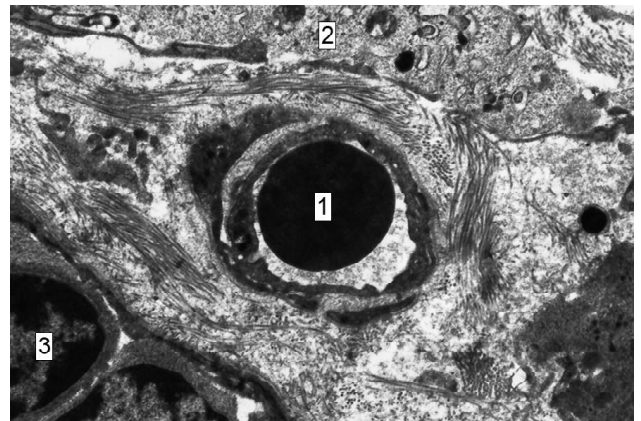


Рис. 7. Кровоносний капіляр та навколівузликівий лімфатичний капіляр скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щура з опіком, за умов інфузії рГ (через 21 добу експерименту). Позначення: 1 - еритроцит у просвіті кровоносного капіляра; 2 - цитоплазма макрофагочита; 3 - лімфоцит у просвіті лімфатичного капіляра. x7000.

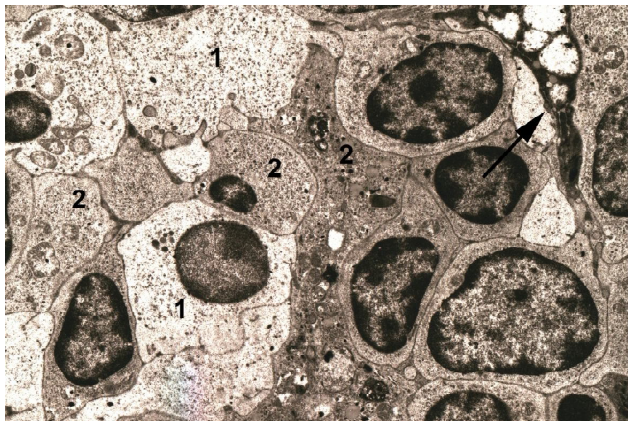


Рис. 8. Блеббінг (позначений стрілкою) у відростку суперконденсованої "темної" дендритної клітини у вузлику, що належить до скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щура з опіком, за умов інфузії рГ (через 14 днів експерименту). Позначення: 1 - цитоплазма "світлої" дендритної клітини; 2 - цитоплазма "темної" дендритної клітини. x7000.

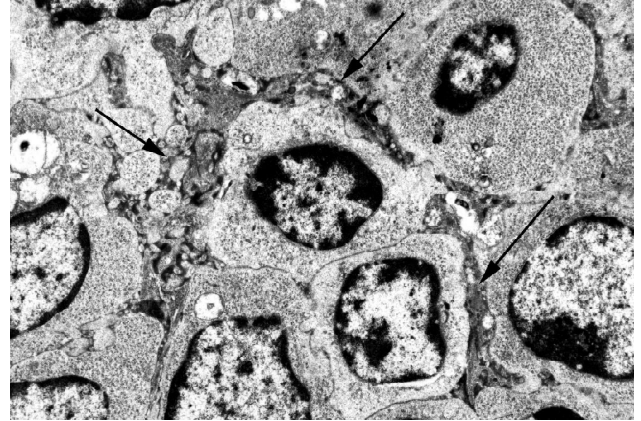


Рис. 9. Блеббінг у суперконденсованій "темній" дендритній клітині (позначена стрілками) у вузлику, що належить до скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щура з опіком, за умов інфузії рГ (через 21 добу експерименту). x7000.

вколівузликівий лімфатичних капілярів у цей термін спостереження має звичайну будову, але зустрічаються клітини (виключаючи лімфобласти у стані мітозу) з майже тотальною руйнацією мітохондрій.

Варто окремо описати структурні зміни головних антигенпредставляючих клітин скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щурів з опіком шкіри за умов інфузії рГ. Вже через 3 доби експерименту зареєстровані різноманітні апоптозні зміни ядра "світлих" дендритних клітин, які є асоційованими з деструкцією мітохондрій (руйнацією гребенів та внутрішньої мітохондріальної перетинки, просвітленням мітохондріального матриксу).

Через 7 днів експерименту більш характерними ознаками початкових апоптозних змін дендритних клітин є утворення ядерних перетяжок, сегментація ядра і відокремлення його різноманітних за формою і розмі-

рами фрагментів.

У пізні терміни експерименту (через 14, 21 та 30 днів після експериментального опіку шкіри за умов інфузії рГ) в субепітеліальному куполі скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки відмічене підвищення електронної щільності ядра і цитоплазми окремих дендритних клітин. Відзначається перебазування та концентрація гіпертрофованих органел в окремі компактні групи. Спостерігаються також локальні зміни щільності цитоплазматичного матриксу, в результаті чого він стає "плямистим" на вигляд. У дендритних клітин з осміофільною цитоплазмою важко ідентифікувати ядро з аморфною нуклеоплазмою високої електронної щільності. Іноді головною ознакою наявності ядра є тільки навколоядерний простір, який чітко візуалізується на електроннограмах у вигляді вузького світлого поясу між осміофільним ядром і осміофільною цитоплазмою. В ци-

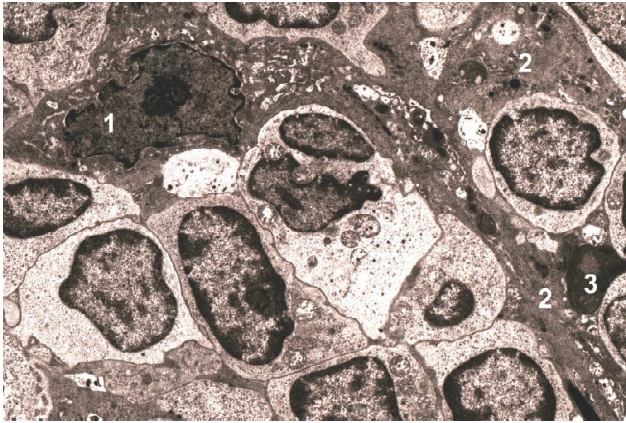


Рис. 10. Блебінг у суперконденсованій "темній" дендритній клітині у вузлику, що належить до скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щура з опіком, за умов інфузії рГ (через 30 діб експерименту). Позначення: 1 - ядро апоптозної дендритної клітини; 2 - цитоплазма (у стані блебінгу) апоптозної дендритної клітини; 3 - апоптозне тільце. х5000.

топлазмі локалізовані мітохондрії з просвітленим матриксом і зруйнованими гребенями, нерівномірно розширені трубочки варіабельної за конфігурацією гранулярної ендоплазматичної сітки з електроннопрозорим вмістом та численні похідні їхньої вакуольної трансформації, які різко виділяються у вигляді світлих плям на темному фоні цитоплазми. Злиття вакуолей призводить до формування великих електроннопрозорих порожнин, заповненими різноманітними залишками ущільнених деградованих клітинних структур. Вакуолізація сприяє ділянковій сегментації конденсованої цитоплазми, фрагменти якої підлягають фагоцитозу (захопленню і перетравленню) з боку сусідніх макрофагоцитів. Зазначені морфологічні зміни (рис. 8, 9, 10) відповідають процесу блебінгу, як остаточній фазі апоптозної деградації дендритних клітин скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки опечених щурів.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Темні дендритні клітини скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щурів є вразливими щодо дії шкідливих наслідків опікової травми шкіри і деякі з них підлягають апоптозному блебінгу. В дендритних клітинах з підвищеною осмофільною цито- та нуклеоплазми чітко візуалізується вакуолізація цитоплазми, що асоційована з низкою супутніх ультраструктурних змін цитоскелету. Трансформація трубочок гранулярної ендоплазматичної сітки у вакуолі є перехідним етапом до кінцевого розпаду цих органел та ідентифікується, найчастіше, в гіперхромних зморщених дендритних клітинах. 2. Велика кількість світлих вакуолей, стискаючи цитоплазму до рівня щільних перекладок між прозорими вакуолями, створює загальний просвітлений сотоподібний фон у порівнянні з гомогенним темним осмофільним ядром, облямованим вузькою електроннопрозорою смужкою навколядерного простору. У подальшому, довгі вузькі розгалужені відростки апоптозних дендритних клітин фрагментуються на дрібні та дуже дрібні апоптозні пухирці (apoptotic blebs), що вміщують ущільнений цитоплазматичний матрикс, а відокремлена деформована ядровмісна ділянка цитоплазми перетворюється на багато більше за розміром апоптозне тільце. Одночасні поєднання ознак гідратації (вакуолізація) та дегідратації (ущільнення) цитоплазми темних дендритних клітин є свідченням зриву компенсаторно-приспосувальних процесів, проявом порушення внутрішньоклітинного балансу "дегідратація/гідратація" і ознакою наступних апоптозних змін. З огляду на те, що ушкоджені дендритні клітини елімінуються виключно шляхом апоптозу (некрозу дендритних клітин нами не виявлено), здійснену опеченим щурам інфузійну терапію у всьому спектрі варто визнати хоч і обмеженою, але ефективною.

3. Встановлені фазні зміни гемо- та лімфомікроциркуляторного русла скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки опечених щурів, забезпечують можливість виконання необхідної для реалізації імунної функції рециркуляції та трансмуральної міграції імунокомпетентних клітин. Визначено, що опік шкіри індукує некроз та/або апоптоз лімфоцитів, а також клітин фолікуло-асоційованого епітелію та антигенпредставляючих клітин скупчених лімфоїдних вузликів. Компенсація відзначених проявів альтерації здійснюється не тільки за рахунок захисту клітин від тих ушкоджень, які призводять до клітинної смерті, або за рахунок підвищення проліферації неушкоджених клітин (наприклад, виразного мітозу лімфоцитів в гермінативному центрі лімфоїдного вузлика), але й із залученням додаткових механізмів, які мають змінити умови і швидкість рециркуляції імунокомпетентних клітин. Одержані результати свідчать про інтегральну реакцію імунної системи на опік, яка може бути оптимізована і стабілізована за умов своєчасної і адекватної інфузійної терапії із застосуванням рГ.

Перспективи подальших розробок у даному напрямку полягають у продовженні вивчення структурних змін скупчених лімфоїдних вузликів у опечених за умов інфузії інших колоїдних та кристалоїдних розчинів.

Список посилань

- Гунас, И.В., Черкасов, В.Г., Ковальчук, А.И., Дзевульская, И.В., Черкасов, Э.В., Маликов, А.В., ... Маткивская, Р.М. (2015). Роль эндогенной интоксикации в морфогенезе изменений во внутренних органах при инфузионной терапии ожоговой болезни. *Biomedical and biosocial anthropology*, 24, 30-36.
- Ковальчук, А.И., Дзевульская, И.В., Маликов, А.В., Титаренко, В.Н., Черкасов, Э.В., Лахтадыр, Т.В., & Маткивская, Р.М. (2014). Влияние комбинированных гипертонических растворов на нанопроцессы в стенке кровеносных капилляров и в интерстициальном матриксе внутренних органов при ожоговой болезни. *Украї-*

- нський наук.-мед. жур., 2, 81, 5-11.
3. Чепкий Л.П. (2013). Гекотон открывает новые возможности при проведении реанимационных мероприятий в терапии критических состояний. *Медицина неотложных состояний*, 8, 55, 43-48.
 4. Черкасов, В.Г., Ковальчук, А.И., Дзевульская, И.В., Черкасов, Э.В., Маликов, А.В., Титаренко, В.Н., ... Маткивская, Р.М. (2014). Структурные механизмы цитопротекции во внутренних органах при инфузионной терапии ожоговой болезни. *Biomedical and biosocial anthropology*, 23, 6-12.
 5. Черкасов, В.Г., Ковальчук, А.И., Дзевульская, И.В., Черкасов, Э.В., Маликов, А.В., Титаренко, В.Н., ... Маткивская, Р.М. (2014). Структурные особенности адаптации и компенсации нарушенных функций внутренних органов при инфузионной терапии ожоговой болезни. *Світ медицини та біології*, 4, 46, 165-170.
 6. Черкасов, В.Г., Дзевульская, И.В., Ковальчук, А.И., Маликов, И.В., Лахтадыр, Т.В., Титаренко, В.Н., & Маткивская, Р.М. (2015). Ультраструктурные изменения эндотелия кровеносных капилляров внутренних органов при лечении ожоговой болезни путем инфузии комбинированных гиперосмолярных растворов. *Вісник морфології*, 21, 1, 96-102.
 7. Fan, J., Xie, Y., Guo, G., Meng, O., Xin, Y., Li, T., ... Ma, L. (2009). The influence of Peyer's patch apoptosis on intestinal mucosal immunity in burned mice. *Burns*, 35, 5, 687-694.
 8. Fan, J., Meng, O., Guo, G., Xie, Y., Li, X., Xin, Y., ... Ma, L. (2010). Effects of early enteral nutrition supplemented with arginine on intestinal mucosal immunity in severely burned mice. *Clin. Nutr.*, 29, 1, 124-130.
 9. Yung, C., Hugot, Y.-P., & Barrean, F. (2010). Peyer's patches: the immune sensors of the intestine. *Int. J. Inflam.*, 19, 1-18.
 10. Kovalchuk, O., Cherkasov, E., Dzevulska, I., Kaminsky, R., Korsak, A., & Sokurenko, L. (2017). Dynamics of morphological changes of rats' adenohipophysys in burn disease. *Georgian Med. News*, 270, 104-108.
 11. Smole, C., Cambiaso-Daniel, Y., Forbes, A.A., Wurzer, P., Hundeshagen, G., Branski, ... Kamolz, L. -P. (2017). Recent trends in burn epidemiology worldwide: A systematic review. *Burns*, 43, 2, 249-257.

Маткивская Р.М.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СГРУППИРОВАННЫХ ЛИМФОИДНЫХ УЗЕЛКОВ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖГОВОЙ ТРАВМЕ КОЖИ В УСЛОВИЯХ ИНФУЗИИ ГЕКОТОНА

Резюме. Методами световой и электронной микроскопии установлено, что общим проявлением структурных изменений в сгруппированных лимфоидных узелках (бляшках Пейера) подвздошной кишки крыс с экспериментальной термической ожоговой травмой кожи является некроз и апоптоз функционально разных клеток, которые происходят на фоне выраженных изменений гемо- и лимфомикроциркуляторного русла. Установлены фазные изменения сгруппированных лимфоидных узелков подвздошной кишки обожженных крыс, сосуды которого обеспечивают возможность исполнения необходимой для реализации иммунной функции рециркуляции и трансмуральной миграции иммунокомпетентных клеток. Определенно, что ожог кожи индуцирует некроз и/или апоптоз лимфоцитов, а также клеток фолликуло-ассоциированного эпителия и антигенпредставляющих клеток сгруппированных лимфоидных узелков. Компенсация отмеченных проявлений альтерации осуществляется не только за счет защиты клеток от тех повреждений, которые приводят к клеточной смерти, или за счет повышения пролиферации неповрежденных клеток (например, выраженного митоза лимфоцитов в герминативном центре лимфоидного узелка), но и с привлечением дополнительных механизмов, которые должны изменить условия и скорость рециркуляции иммунокомпетентных клеток. Полученные результаты свидетельствуют об интегральной реакции иммунной системы на ожог, которая может быть оптимизирована и стабилизирована при условии своевременной и адекватной инфузионной терапии с использованием Гекотона.

Ключевые слова: ожоговая травма кожи, инфузионная терапия, Гекотон, структурные изменения, сгруппированные лимфоидные узелки.

Matkivska R.M.

STRUCTURAL CHANGES OF RATS' AGGREGATED LYMPHOID NODULES OF ILEUM IN AN EXPERIMENTAL SKIN BURN INJURY UNDER THE CONDITIONS OF INFUSION BY GEKOTON

Summary. With the help of light and electron microscopy, it has been established that the general manifestation of structural changes in the accumulated lymphoid nodules of the ileum (Peyer's patches) of rats with experimental thermal trauma of the skin is necrosis and apoptosis of functionally different cells, which take place on the background of distinct changes in the hemo- and lymphomicrocirculation bed. We have established phase changes of accumulated lymphoid nodules of the ileum of heated rats, whose vessels provide the possibility of performing the necessary immune function of recirculation and transmural migration of immunocompetent cells. It has been determined that skin burn induces necrosis and/or apoptosis of lymphocytes, as well as cells of the follicular-associated epithelium and antigen-presenting cells of congested lymphoid nodes. Compensation for marked altered manifestations occurs not only by protecting cells against damages that result in cell death, or by increasing the proliferation of intact cells (for example, expressive lymphocyte mitosis in the lymphoid nodal hermetic center), but also by involving additional mechanisms that have change the conditions and rate of recirculation of immunocompetent cells. The obtained results testify to the integral reaction of the immune system to burn, which can be optimized and stabilized in a timely and adequate infusion therapy with the use of Gekoton.

Key words: skin burn injury, infusion therapy, Gekoton, structural changes, aggregated lymphoid nodules.

Рецензент - д.мед.н., проф. Гунас І.В.

Стаття надійшла до редакції 14.04.2017р.

Матківська Ружена Михайлівна - асистент кафедри анатомії людини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; rujena011279@gmail.com; +38(097)3076751